FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1947 N°

THÈSE

246

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

TILMANT (Jacques-Henri-Paul-Léon)

Né le 28 Février 1921, à Caudry (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le 1947

30 AVR 1947

LA CÉPHALÉE
DANS L'HYPOGLYCÉMIE SPONTANÉE

Président : M. JUSTIN-BESANCON, *Professeur*

ANGERS
L'IMPRIMERIE DE L'ANJOU
21, BOULEVARD GASTON-DUMESNIL, 21

1947

BIBLIOTECA

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1947 N°.....

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

TILMANT (Jacques-Henri-Paul-Léon)

Né le 28 Février 1921, à Caudry (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le 1947

LA CÉPHALÉE
DANS L'HYPOGLYCÉMIE SPONTANÉE

Président : M. JUSTIN-BESANCON, *Professeur*

ANGERS
L'IMPRIMERIE DE L'ANJOU
21, BOULEVARD GASTON-DUMESNIL, 21

1947

DOYENS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, ROUSSY, BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBERTIN, BALTHAZARD, BASSET, BEZANÇON, BRINDEAU, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, A. COUVELAIRE, DELBET, HARTMANN, HEITZ-BOYER, JEANNIN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMIERRE, LENORMANT, MARION, MULON, OMBRÉDANNE, ROUSSY, ROUVIÈRE, SANNIÉ, SÉBILEAU, SÉZARY, TANON.

DOYEN ..... BINET.
ASSESSEUR ..... VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	N...
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-Sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique cardiologique	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	ROBERT DEBRÉ.
Clinique des maladies infectieuses	N...
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	BENARD (H.). CHABROL. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR-VALLERY-RADOT.
Clinique de neuro-chirurgie	CLOVIS VINCENT.
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PROFESSEURS (*suite*)

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	JUSTIN BESANÇON.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	N...
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générale	N...
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	RICHET (Ch.).
Problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*)	LELONG.
Puériculture	DESGREZ (H.).
Radiologie médicale	DECHAUME.
Stomatologie	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (G.).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (Physique médicale), GAILLARD (Parasitologie), HALPHEN (O. R. L.), JAYLE (M.) (Chimie médicale), Mlle J. LÉVY (Pharmacologie), OLIVIER (Anatomie), PIEDELIEVRE (Médecine légale).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER.
	DELMAS.
Anatomie pathologique.	DELARUE.
	Mlle GAUTHIER-VILLARS
Bactériologie	BONNET.
	FASQUELLE.
Chimie médicale	ETTORI.
	N...
Chirurgie générale	AMELINE.
	FEVRE.
	FUNCK-BRENTANO
	MENEGAUX.
	PATEL.
	SICARD.
	MERLE D'AUBIGNÉ.
	ROUX.
	PADOVANI.
	LÉGER.
	HUGUIER.
	RUDLER
Histologie	BULLIARD.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER.
	DEPARIS.
Maladies mentales	BARUK.
	DE SÈZE.
Médecine générale	BARIETY.
	BOULIN.
	BROUET.
	CACHERA.
	COSTE.
	KOURILSKY.
	MAURIC.
Médecine générale	DECOURT.
	LAMY.
	HAMBURGER.
	DREYFUS (G.).
	FAUVERT.
	GARCIN.
	DE GENNES.
	HAGUENEAU.
	LENEGRE.
	MARCHAL.
	MOLLARET.
	MOUQUIN.
	SOULIE.
Médecine légale	DESOILLE.
Obstétrique	DIGONNET.
	LACOMME.
	SUREAU.
	VARANGOT.
Ophtalmologie	RENARD.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT (L.).
Parasitologie coloniale	N...
Pathologie expérimentale	LEMAIRE.
Pharmacologie	CHEYMOL.
	N...
Physiologie	BARGETON.
	PARROT.
Physique médicale	N...
Thérapeutique	TURPIN.
Urologie	COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (Chirurgie générale), HUGUENIN (Anatomie pathologique), LE LORIER (Obstétrique), VAUDESCAL (Obstétrique).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT.

	MM.
Clinique chirurgicale	GATELLIER. DE GAUDART D'ALLAINES
Clinique obstétricale	ECALLE.
Clinique O. R. L.	HALPHEN.
Clinique médicale	CHEVALLIER.

V. — CHARGÉS DE COURS

	M.
Radiologie clinique	LEDOUX-LEBARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

	MM.
Bibliothécaire en Chef	Dr A. HAHN.
Bibliothécaires	MMlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma grande reconnaissance et de ma fidèle affection.

A MA FEMME

Ce modeste gage de ma profonde tendresse.

A MA FILLE

A MA SŒUR

MEIS ET AMICIS

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur JUSTIN-BESANÇON

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux

Je le remercie du grand honneur qu'il m'a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur DELAITRE

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Médecin-adjoint de l'Hôtel-Dieu d'Angers

Le témoignage de notre respectueuse gratitude pour nous avoir permis d'élaborer ce travail, grâce à sa documentation et aux conseils qu'il nous a toujours donnés avec une grande bienveillance.

A MES MAITRES

DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

A MES MAITRES

DE L'ECOLE DE MEDECINE D'ANGERS

A la Mémoire des Docteurs

GAUTIER et GAUGAIN

A Messieurs les Docteurs :

AMSLER, BIGOT, BONHOMME, BOUMARD, CLOSIER, COURTILLE, DENECHAU, FREBET, GOYER, HY, LECOCQ, LE ROCHAIS, MARTIN, MENARD, METZGER, NAULLEAU, NEDELEC, PERREAU, ROUCHY, ROUSSEAU, SARAZIN TESTARD, VAUCLIN

INTRODUCTION

Syndrome devenu rapidement très vaste et très touffu, l'hypoglycémie est, cependant, de connaissance assez récente. Nous ne voulons pas ici retracer l'ensemble des symptômes si nombreux et si variés qui ont été attribués à la baisse du sucre sanguin. Nous avons encore moins la prétention d'apporter de nouvelles données sur le problème si délicat de la pathogénie. Notre intention est plus modeste : il nous a semblé, dans certains cas, qu'un symptôme pourtant très banal : la céphalée, pouvait conduire à la découverte d'une hypoglycémie.

Or, cette découverte ne constitue pas une simple curiosité de diagnostic. Son intérêt est d'ouvrir la voie à un traitement efficace, alors que, jusque-là, chez nos malades, aucune thérapeutique n'avait pu soulager leur céphalée rebelle. Si on ne pense pas de parti-pris à cette étiologie, on risque de laisser subsister un trouble pénible qu'un traitement, le plus souvent très simple, permet de guérir ou d'atténuer.

On voit donc l'intérêt de ces faits qui ne sont pas exceptionnels en pratique médicale courante. C'est la raison pour laquelle nous avons jugé utile de les préciser et de montrer sur quels symptômes on pouvait prévoir l'origine hypoglycémique d'une céphalée.

HISTORIQUE

Un certain nombre de stades jalonnent la découverte du complexe glycophénique.

A. — Stade expérimental pur.

Comme dans la plupart de nos acquisitions sur la Médecine expérimentale, c'est Cl. Bernard qui, le premier, signala l'apparition d'une hypoglycémie au cours d'intervention sur la moelle épinière ou par section du plexus nerveux hépatique. Vers 1895, Kaufmann confirma cette possibilité. En 1886, Mehring, étudiant chez l'animal l'action de la phlorizine, produisit un coma semblable à celui de l'hypoglycémie. En 1913, Fiscler, au cours d'une expérience analogue, constata une glycémie à 0 gr. 20.

B. — Au stade expérimental fait suite la période que l'on pourrait appeler « la découverte des signes cliniques de l'hypoglycémie ».

1°) Les permières constatations sont faites grâce à l'observation de divers syndromes endocriniens : maladie d'Addison (Porges, 1909), tumeur hypophysaire au cours de laquelle Cushing, en 1910, constata une hypoglycémie spontanée.

2°) Mais c'est l'apparition de l'insuline en 1922 qui

onstitue le point de départ majeur sans lequel la notion d'hypoglycémie serait restée presque inconnue. L'hormone mise en évidence par BANTING et BEST dans le suc pancréatique, jouissait du privilège d'abaisser le taux du sucre sanguin, mais cet abaissement réalisait, de plus, un syndrome clinique bien déterminé et ce syndrome clinique de l'hypoglycémie était d'observation courante à cette époque de début où l'on devait tâtonner pour appliquer l'insuline au traitement du diabète. C'est alors qu'on observa toute une série d'accidents qui mirent la note sur le syndrome très spécial provoqué par la baisse du taux du sucre sanguin.

3°) Ces accidents provoqués par l'insulinothérapie mirent sur la voie du diagnostic des troubles analogues observés en l'absence d'injection d'insuline, troubles sur lesquels aucune étiquette étiologique n'avait pu être appliquée. C'est l'hypoglycémie provoquée qui permit la notion d'hypoglycémie spontanée.

Cette dernière forme qui, dans ce travail, nous intéresse seule, c'est HARRIS qui eut le mérite de l'individualiser. Il la rattacha à un hyperfonctionnement des îlots de Langerhans, sans qu'aucun de ses cinq malades ne fit l'objet d'une vérification opératoire ou nécropsique, tous, d'ailleurs, furent améliorés par la diététique et le traitement médical.

C. — STADE ÉTIOLOGIQUE.

Cette hypoglycémie spontanée, il s'agissait de savoir quelles pouvaient en être les causes :

1°) Les premières lésions découvertes furent d'origine pancréatique. Tout d'abord, WILDER, ALLAN, POWER et ROBERTSON apportèrent en 1927 une observation démonstrative : il s'agissait d'un médecin ayant des crises de défaillance aboutissant au coma, accompagnées d'une hypoglycémie de 0 gr. 30, chez qui une intervention chirurgicale effectuée par W. MAYO découvrit un CARCINOME PANCRÉATIQUE inextirpable avec métastases hépatiques ; l'autopsie permit d'établir la nature langerhansienne de la tumeur et d'y déceler de fortes quantités d'insuline.

En 1929, GRAHAM, chez un malade de HOWLAND, en proie à des crises d'hypoglycémie sévères, obtint la guérison par énucléation d'un ADÉNOME PANCRÉATIQUE; l'examen histologique montra la présence exclusive de formations insulaïres.

En 1928, TROISIER et CASAUBON relatèrent un cas d'hypoglycémie par PANCRÉATITE CHRONIQUE.

Cancer et adénome pancréatiques, pancréatite chronique furent les premières lésions découvertes. Leur intérêt fut de permettre d'incriminer le pancréas dans l'étiologie des hypoglycémies spontanées, même dans le cas où aucune lésion macroscopique de cet organe ne pouvait être mise en évidence. Une telle hypothèse conduisait à des déductions thérapeutiques. C'est ainsi qu'en 1928, FINNEY et FINNEY pratiquèrent la première pancréatectomie de réduction dans un cas particulièrement grave d'hypoglycémie spontanée FONCTIONNELLE.

2°) Mais l'atteinte du pancréas ne devait pas garder le monopole de l'hypoglycémie et, tour à tour, furent

publiées des observations d'hypoglycémies spontanées liées à des causes très diverses :

— Cancer de la surrénale, qu'Anderson peut observer chez un de ses malades, en 1930.

— Atteinte hypophysaire, mise en évidence la même année par Wilder.

— Hémorragies sous-arachnoïdiennes, provocatrices d'hypoglycémie (Rathery, Derot et Sterne, 1931).

— Troubles hépatiques dont nous ne pouvons pas ici rappeler le détail ; qu'il nous suffise de dire, à titre d'exemple qu'Azerad, en 1938, rapporte un cas d'hypoglycémie spontanée, d'origine hépatique, chez une éthylique avérée, porteuse d'une hépatomégalie et atteinte du syndrome de Korsakoff.

D. — Actuellement, c'est l'intérêt chirurgical qui constitue une des notes dominantes de l'étude de l'hypoglycémie. Nous avons déjà fait allusion aux tentatives chirurgicales de Graham, d'une part, de Finney et Finney, d'autre part. Depuis leurs publications, un nombre considérable d'observations ont été rapportées, avant tout par les auteurs américains, notamment par Mac Clenahan et Norris, Carr, Parker, Grave, Fisher et Larrimore, Allan, etc... Ce n'est qu'en 1935 qu'apparaissent les premières observations européennes avec Jirasek, Postranecky et Reiter, Krauss, Parade et Kindler en Allemagne, Truchuelo et Priego en Espagne. En France, la première adénectomie fut pratiquée à Nancy par Hamant en 1941. La même année, Leriche publia un cas de pancréatite

chronique. A Lyon, MALLET-GUY, depuis quelques années, s'est intéressé particulièrement à la question et il a publié récemment, en 1944, une monographie très documentée, où il envisage l'hypoglycémie sous l'angle de la chirurgie. Il y apporte, à son tour, quatre cas d'hypoglycémie guéris par l'intervention chirurgicale; deux de ces cas répondaient à une pancréatite chronique ; dans deux autres, il s'agissait d'une hypoglycémie fonctionnelle où une simple pancréatectomie de réduction permit une évolution favorable.

Ainsi donc, c'est peu à peu que nous voyons s'étendre le domaine de l'hypoglycémie. Domaine embryonnaire au stade expérimental de Cl. BERNARD, mais qui s'élargit grâce à l'apparition de l'insuline. Celle-ci permet la connaissance de l'hyperglycémie provoquée dont on apprit à connaître les signes cliniques. Ce fut le point de départ qui permit de connaître l'hypoglycémie spontanée dont ces vingt dernières années ont précisé les diverses étiologies possibles. A leur tour, les notions étiologiques ont servi de base à des tentatives chirurgicales qui sont, à l'heure actuelle, au premier plan des recherches suscitées par cette question.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I.

Mme R..., 34 ans, consulte en décembre 1941 parce qu'elle présente un mal de tête tenace.

A signaler dans ses antécédents une bacillose pulmonaire gauche traitée par pneumothorax de 1926 à 1931 et actuellement inactive.

La *céphalée* survient essentiellement dans la deuxième partie de la nuit, vers 4 heures du matin, réveillant la malade qui a pris l'habitude d'absorber chaque jour vers 7 h. un comprimé d'aspirine. Quelques instants après la prise de ce comprimé et de son petit déjeuner, la céphalée se calme, mais il survient une deuxième crise à la fin de l'après-midi entre 17 et 19 h., surtout si, à ce moment, il y a eu un effort physique : marche prolongée, par exemple. La céphalée est, en général, frontale droite. En même temps que le mal de tête, la malade accuse une impression d'angoisse, un malaise thoracique, souvent aussi des sueurs.

Incommodée ainsi journellement, cette jeune femme a consulté plusieurs médecins. Les malaises ont été d'abord attribués à une insuffisance hépatique, mais sans aucun succès du régime et des cholagogues, puis à un état de nervosité ; enfin, des examens spéciaux ont été pratiqués qui n'ont montré aucun trouble oculaire ; les sinus de la face s'éclairent normalement.

Examen clinique négatif : pas de signes méningés,

pas de douleur à la pression du front ; les réflexes tendineux sont vifs, les viscères abdominaux sont normaux, tension artérielle *12-8* au Vaquez. Interrogée sur ses habitudes alimentaires, notre malade précise qu'elle consommait environ 2 k. 500 de sucre par mois avant le rationnement ; elle n'en absorbe plus que 500 grammes. L'apparition de la céphalée a paru suivre de peu l'instauration du régime actuel.

En raison de l'horaire de la céphalée, de l'angoisse et des sueurs qui l'accompagnent, on pense qu'il s'agit peut-être d'une hypoglycémie. L'examen de sang montre une glycémie à *0,69*, une urée sanguine à 0,42.

On conseille à la malade d'augmenter, dans les limites du possible, sa ration sucrée, de faire deux repas supplémentaires, de prendre vers 16 h. un goûter avec miel ou confitures et vers minuit une bouillie. Elle est revue deux mois après (février 1941). Amélioration très importante. La céphalée de l'après-midi a disparu la première. Les maux de tête du matin ont beaucoup diminué, le plus souvent, ils n'empêchent pas le sommeil. A cette date, glycémie *0,83*. Deux mois après, en avril, la céphalée matinale a pratiquement disparu, de même que l'angoisse et les sueurs. Enfin, une longue marche devient possible sans entraîner l'apparition du mal de tête. Glycémie *0,83*.

Depuis cette date, donc depuis 3 ans, nous avons su que l'amélioration se maintenait.

Observation II.

Mme G... nous est envoyée par le Docteur Dubois de Cholet, au mois d'août 1943, parce qu'elle présente des épisodes *dépressifs* de plus en plus rapprochés ; épisodes

dépressifs que marquent une tendance pessimiste, des troubles du caractère, une asthénie considérable avec somnolence et qui s'associent à des vertiges et à des palpitations.

Elle accuse, par ailleurs, une sensation de vide dans la tête extrêmement marquée ; elle précise qu'elle a souvent des fringales ainsi que des *migraines* notables dont l'intensité maxima est ressentie le matin et tard dans la soirée.

Examen viscéral négatif ; léger tremblement, pouls à 100, T. A. 12-8.

Les règles sont abondantes et rapprochées.

On prescrit un traitement calmant et une préparation à base de Progestérone par la bouche et on demande de pratiquer une glycémie. Cette glycémie est de *0 gr 71*. Dans ces conditions, un régime sucré est mis en œuvre avec multiplication du nombre des repas.

Mme G... est revue quelques mois plus tard : l'amélioration a été rapide : en décembre 1943, la sensation de tête vide et les migraines ont presque disparu ; la malade poursuit son régime. Une recherche de la glycémie montre un chiffre de *0 gr. 91*.

Mme G... ne se plaint presque plus ; elle nous dit : « le régime sucré a tout modifié ».

Ici, encore, ce qui dominait, c'est l'état dépressif dont l'intensité maxima loin des repas a fait penser à l'hypoglycémie et la thérapeutique a permis de modifier du tout au tout l'état de notre malade.

OBSERVATION III.

Mme Cai..... âgée de 30 ans.

Vient consulter en janvier 1943 pour des symptômes

dépressifs : crises de larmes, peur de devenir folle, insomnie, troubles qui paraissent en relation avec des ennuis familiaux.

Elle accuse, en outre, une impression de tête vide ; elle a l'impression qu'elle ne peut pas penser. Au bureau où elle fait un travail de comptabilité, elle n'arrive pas à former ses chiffres.

L'*examen* est négatif, en dehors de réflexes très vifs et d'une hyper-pilosité. T. A. 10-7.

Un traitement calmant est prescrit qui n'amène pas d'amélioration.

La malade est revue à plusieurs reprises les mois suivants, se montrant toujours déprimée, nerveuse, accusant toujours une difficulté particulière au travail, une sensation de vide dans la tête ; cette impression de vide dans la tête est surtout notable le matin au lever, tard dans la matinée et en fin d'après-midi ; elle s'accompagne souvent de sueurs.

Aux divers examens, on note constamment une tension artérielle basse à 10-7 au Vaquez.

Au début de 1944, en dehors des symptômes dépressifs et de la sensation de vide dans la tête, la malade se plaint de *céphalées* occipitales, surtout le matin et vers 5 h. de l'après-midi.

Interrogée d'une façon plus précise, elle signale qu'elle a toujours eu besoin d'avoir une alimentation très sucrée, qu'elle va mieux lorsqu'elle prend un peu de sucre : « 2 ou 3 pierres pour se mettre en train » ; que sa propension à la tristesse est surtout notable avant le déjeuner de midi, « quand elle a besoin de manger » ; un jour, elle a dû attendre jusqu'à 13 h. 30 pour déjeuner : « elle était toute bouleversée, toute partie de l'autre côté ». Elle a remarqué que son état était meilleur quand elle pouvait manger quelque chose vers 10 h. du matin.

Alerté par cet horaire de la céphalée et de la sensation de tête vide, des troubles dépressifs, nous demandons un examen de sang qui montre une glycémie à *0 gr. 70.*

Nous conseillons à Mme Cai..., de faire l'impossible pour se procurer du sucre ; de manger régulièrement une tartine vers 10 h. ; de prendre un goûter sucré l'après-midi et, de plus, nous ajoutons au traitement du sérum glucosé hypertonique par voie intra-veineuse et du Syncortyl.

Après ce traitement, l'amélioration devient nette : la céphalée et l'impression de tête vide s'atténuent.

Un examen de sang montre une glycémie à *0 gr. 96.*

L'amélioration n'est, du reste, que transitoire quand la malade suit son régime et reçoit une injection de sérum glucosé. Aussitôt que la thérapeutique fléchit, les symptômes réapparaissent, mais cette observation met nettement en évidence l'influence de l'hypoglycémie sur l'état dépressif et l'amélioration parallèle par le traitement des symptômes fonctionnels et du sucre sanguin.

Observation IV.

M. L..., 26 ans, est un malade atteint depuis déjà de nombreuses années de psychose dépressive.

Il a été traité maintes fois par des cures thermales à Saujon et à Néris.

Il vient nous consulter en février 1944 parce qu'il présente une *céphalée* frontale, surtout matinale et le matin également un malaise général avec sensation d'asthénie importante, d'anéantissement, dit-il ; parfois des vertiges. Il nous dit que pendant plusieurs heures le matin, il a une impression « effroyable » ; qu'il éprouvre de la fatigue à lire, à penser, un sentiment de déchéance intellectuelle.

Il s'agit d'un malade maigre : 58 k°, T. A. 12-9, pouls à 84, glycémie à *0,77*.

En raison de l'horaire vraiment précis des malaises, de l'amélioration des troubles par les repas, nous lui prescrivons de prendre un régime plus sucré, de manger vers minuit une bouillie et on associe un traitement de Syncortyl avec du sérum glucosé hypertonique tous les deux jours.

Un mois après, le malade est revu : l'amélioration est notable, la sensation d'asthénie, surtout, a beaucoup diminué, le travail intellectuel est devenu possible.

Les mois suivants, il se trouve très amélioré, moins déprimé, la céphalée matinale est beaucoup moins fréquente ; la glycémie, au mois de mai, à une période où le malade est très amélioré, est à *1 gr. 08*.

Revu en novembre, le malade dit avoir eu une amélioration « extraordinaire ». La céphalée a pratiquement disparu.

Au total, il faut faire ici une réserve : l'existence, chez ce malade, de crises dépressives suivies d'amélioration spontanée rend difficile l'interprétation de l'évolution favorable au moment du traitement de l'hypoglycémie. Toutefois, on ne peut manquer d'être frappé par la rapidité de cette amélioration sous l'influence du régime et du sérum glucosé et surtout de constater que le moment où le malade a été amélioré a coïncidé avec une élévation très notable de la glycémie.

Observation V (due à l'obligeance du Docteur Menard).

Mlle D..., 21 ans, fille d'une épicière de notre village, quitte son clocher, pour aller employée de bureau à la ville. Très rapidement, apparaissent des céphalées ter-

ribles surtout pré-prandiales que ne calment ni l'aspirine, ni les divers produits de ce genre. Tous nos examens cliniques sont négatifs, et nous n'avons guère de mérite à soupçonner que le sucre doit être en quantité moins abondante à la pension de famille où elle se nourrit que dans l'arrière-boutique de l'épicerie où elle vivait.

Et, de fait, la glycémie se révèle à *0, 65*. En 15 jours, sucre per os et glucose sous la peau ramènent la glycémie à un chiffre normal et font disparaître les douleurs.

Observation VI (due à l'obligeance du Docteur Menard).

Mlle B..., 19 ans, employée de banque, a, depuis 2 ans, des céphalées extrêmement importantes, l'obligeant à interrompre son travail très fréquemment pendant plusieurs jours. Elle arrive d'une ville voisine où elle a été maintes fois examinée et traitée sans succès. Une étude chimique du sang donne des résultats normaux, à l'exception de la glycémie qui se chiffre par *0,68 pour 1000*. Lorsque la malade va au Laboratoire chercher le résultat de son analyse, elle souffre tellement qu'elle demande à notre collègue Fonty comment elle pourrait bien se soulager en attendant de me revoir. Instruit par l'histoire d'un malade du Dr Delaitre, chez lequel une hypoglycémie avait entraîné des céphalées tenaces, M. Fonty lui conseilla de prendre du sucre, de telle sorte qu'en venant quelques jours plus tard m'apporter les résultats de son analyse, la malade m'apprenait en même temps que ses maux de tête avaient disparu totalement. Le sucre étant rare à cette date, je lui conseillai du sérum glucosé par voie sous-cutanée ; le sucre fit miracle, les céphalées n'ont jamais reparu.

OBSERVATION VII.

Mme Cal..., 26 ans, entrée le 1er octobre 1946 dans le service du Docteur DELAITRE, envoyée par le Docteur FRESNEAU d'Angers, pour asthénie, céphalée et boulimie.

Dans ses antécédents, nous relevons que sa mère est décédée à 44 ans d'un cancer de l'utérus.

Cette femme a été réglée à 10 ans, régulièrement ; règles non douloureuses, cycle 24/8 ; a présenté jusqu'à la puberté de fréquentes céphalées.

Mariée en 1935, son mari est bien portant ; elle a eu quatre enfants, respectivement en 1936-1941-1942 et 1945. Le dernier est décédé à l'âge de 4 mois ? Pas de fausse couche. Pertes blanches peu abondantes depuis plusieurs années.

En janvier 1944, a présenté quelques troubles urinaires. Une radiographie après Uroselectan I. V. ne montre aucune anomalie du côté rénal, de même que les examens cyto-bactériologiques. Par contre on trouve une métrite.

Appendicectomie en 1945.

H. M. — Les troubles pour lesquels la malade vient consulter semblent remonter à trois ans environ et se sont accentués surtout depuis le mois de mars 1946.

Dans les premiers temps, elle ressentait un malaise qu'elle ne peut définir : au réveil, elle se sentait très fatiguée et affamée et ce n'est qu'après l'ingestion d'un petit déjeuner copieux qu'elle se sentait mieux.

Vers le milieu de la matinée à 10-11 heures, elle éprouvait encore le besoin de manger, parce qu'elle avait encore faim et qu'elle savait se sentir mieux après l'ingestion d'aliments. De temps en temps, vers la fin de la matinée, elle présentait des céphalées, des vertiges, devenait nerveuse, irascible, le moindre bruit lui provoquait des maux de tête.

Ces troubles se sont accentués peu à peu. L'asthénie, en particulier, s'est accrue au point que la perspective d'une course un peu longue la fait hésiter. Les fringales deviennent de plus en plus fréquentes et plus fortes. La nuit, il lui arrive d'être obligée d'absorber quelques aliments. Dans le milieu de la matinée et vers 16 h. elle ne peut se passer d'une collation. C'est surtout sur la viande et les hydrates de carbone qu'elle se sent portée. Il lui arrive, dit-elle, de manger « jusqu'à trois biftecks à un même repas avec une grosse assiettée de pommes de terre ». Les céphalées deviennent plus fréquentes et plus fortes. Tous ces troubles apparaissent relativement loin des repas et sont calmés par l'ingestion d'aliments.

Malgré cette alimentation abondante, la malade accuse une perte de poids assez importante (13 k° en trois ans).

Les troubles apparaissent par crises, surtout lorsqu'elle se livre à des occupations plus dures et s'améliorent, au contraire, par le repos prolongé.

Au mois de juin 1946, la malade, à plusieurs reprises, fut prise d'une asthénie considérable et de vertiges qu'elle décrit de la façon suivante :

« La première fois, tard dans la matinée, au cours d'une visite au cimetière, elle se sent soudain terrassée par la fatigue, ses jambes se dérobent sous elle, sa vue se trouble, et elle se retrouve allongée par terre, tenant encore intact le vase qu'elle venait de prendre. Elle ne rentre que difficilement chez elle soutenue par son mari ».

Le lendemain, elle présente encore, chez elle, et à la fin de la matinée, plusieurs vertiges débutant par une sensation de fatigue intense, et qui l'obligent à s'asseoir. L'absorption de quelques morceaux de sucre fait disparaître ces troubles.

Dans la même semaine, elle est prise des mêmes troubles au cours d'une seconde visite au cimetière,

qu'elle effectue encore tard dans la matinée. Mais l'absorption de quelques morceaux de sucre, dont elle avait eu la précaution de se munir, lui permet de retourner facilement chez elle.

Quelques jours après, et encore à la même heure, elle est prise brusquement à la Mairie des mêmes symptômes. On est obligé, cette fois, de la ramener en voiture. N'ayant pas pris la précaution d'emporter du sucre, ce n'est que chez elle que l'absorption de quelques aliments fait disparaître ces troubles.

A noter que c'est d'elle-même que la malade a constaté l'influence favorable du sucre sur la disparation de ses malaises.

Depuis juin 1946, les céphalées sont devenues plus intenses et plus fréquentes ; céphalée frontale apparaissant loin des repas et, en particulier, à la fin d'un travail assidu, ou même sans cause, et calmée par l'ingestion d'aliments. De même, « en période de crise », la malade éprouve de la difficulté à penser, il lui est impossible de lire le journal, elle a l'impression « d'un vide dans la tête ».

Depuis quelque temps, elle accuse une diminution de la mémoire portant surtout sur les faits récents.

Examen.

Femme de 26 ans, au teint coloré, amaigrie, mais semblant en bon état général. Taille 1m 68, poids 47 k°.

Apyrexie.

Diurèse autour de 2 litres par jour.

Appareil digestif : Mauvaise denture avec nombreuses caries dentaires. Langue belle ; muqueuses colorées ; pas de troubles digestifs. A signaler, cependant, des alternatives de constipation et de selles diarrhéïques (4 ou 5 par jour).

Abdomen : cicatrice d'appendicectomie, vergetures, ligne brune sous-ombilicale. Ventre souple, fosse iliaque gauche un peu douloureuse.

Foie : le bord supérieur est délimité par la percussion dans le 5me espace, son bord inférieur déborde légèrement les fausses côtes.

Rate : percutable sur 2 travers de doigt.

Appareil cardio-vasculaire : T. A. 11,5 — 6. Pouls 76. Pointe dans le 5me espace. Bruits normaux.

Appareil pulmonaire : R. A. S.

Appareil génito-urinaire : Dernières règles fin juillet 1946. Douleur spontanée dans la fosse iliaque gauche. Pertes blanches.

A la palpation, on perçoit l'utérus augmenté de volume, HU : 8 cms.

Toucher vaginal : Utérus globuleux augmenté de volume. Cul-de-sac gauche légèrement douloureux ; pas de masse annexielle.

Grossesse de 2 mois vraisemblable.

Examen chimique des urines : Albumine : néant. Sucre : néant. Acétone : néant.

Examen cyto-bactériologique des urines : Cytologie : très rares leucocytes ; très rares cell. épith. Pas de germes. Pas de B. K.

Appareil nerveux : Pas de diminution de la force musculaire ; pas de troubles sensitifs ; réflexes ostéo-tendineux normaux. Réflexes oculaires normaux.

Pas d'adénopathies. Squelette normal.

Réaction sérologique :

B. Wassermann —
Meinicke —
Kahn —

Urée sanguine 0.35.

La glycémie est à 0,60 p. 1000 le 2 octobre 1946.

Le 4 octobre, on fait alors une épreuve d'hyperglycémie provoquée (50 grs de glucose per os) ; elle donne les résultats suivants :

à jeun	.....	0.71
1/2 h.	après	0.61
1 h.	—	0.64
1 h. 1/2	—	0.62
2 h.	—	0.63

Devant ces résultats semblant montrer une hypoglycémie réactionnelle, 1/2 heure après l'ingestion de glucose, nous refaisons le 9 octobre 1946 une nouvelle épreuve d'hyperglycémie provoquée, cette fois avec ingestion de 100 grs de glucose. Elle nous donne les résultats suivants :

à jeun	.....	0.70
1/2 h.	après	0.80
1 h.	—	0.78
1 h. 1/2	—	0.77
2 h.	—	0.84
3 h.	—	0.62

Quelques jours après, nous faisons une épreuve à l'adrénaline (1 milligr. sous-cutané) :

à jeun	.....	0.66
20'	après	0.93
40'	—	0.82
60'	—	0.92
1 h. 50	—	0.70

Depuis que la malade est au repos et soumise à un régime hypersucré, les troubles ont régressé rapidement.

Nous avons revu cette malade au début de janvier 1947. Une radiographie de la selle turcique pratiquée par son médecin-traitant s'est révélée normale. Depuis deux mois, la malade a une injection quotidienne de 20 cc. de sérum glucosé à 30 % I. V. et 3 injections de Syncortyl par semaine. A plusieurs reprises, elle a présenté des crises de dyspnée d'intensité moyenne, et durant parfois jusqu'à 2 ou 3 heures. Cependant, la malade se sent beaucoup mieux sans, toutefois, pouvoir mener une existence tout à fait normale.

EN RÉSUMÉ : femme de 26 ans, dont les troubles n'ont fait que s'accroître depuis trois ans, caractérisés surtout par une asthénie profonde, une sensation de faim très pénible et insatiable, élective pour les viandes et les hydrocarbones, l'obligeant à s'alimenter, en dehors des repas normaux, plusieurs fois par jour, et, ces derniers temps, même la nuit ; une céphalée fréquente et des accidents paroxystiques avec asthénie profonde et vertiges.

Mais ce qui caractérise tous ces troubles, c'est le fait :

1°) qu'ils apparaissent loin des repas,

2°) qu'ils sont calmés par l'ingestion des aliments,

3°) qu'ils apparaissent par périodes au cours desquelles la malade s'est livrée à des occupations plus dures que de coutume.

4°) qu'ils sont améliorés par le repos complet, par des repas plus fréquents, par une alimentation plus abondante et surtout plus riche en hydro-carbones.

OBSERVATION VIII (in thèse SIGWALD).

Femme de 24 ans qui vient consulter pour malaises, asthénie, tremblements et céphalée survenant avant les repas. Le début des accidents est difficile à préciser ; elle

présente depuis deux ans les malaises actuels qui se sont accentués les derniers temps. Elle se plaint d'une *asthénie* profonde permanente qui lui rend pénible son travail ; cette asthénie s'exagère pendant la journée, *toujours aux mêmes heures*. A ce moment, elle a du tremblement des mains, des soubresauts dans la tête et dans les bras, de la *céphalée* légère, elle accuse quelques troubles intellectuels, consistant en inattention au travail, difficulté de prononcer et d'écrire, et parfois même légère désorientation avec obnubilation ; en même temps, elle présente une faim pénible.

Ces malaises, plus ou moins groupés, plus ou moins intenses, surviennent au réveil, vers 11 h. ou 11 h. 30, vers 15 h. 30, vers 19 h. Ils ont, en effet, la particularité de survenir deux à trois heures après les repas. La malade a un besoin impérieux de s'alimenter et n'y résiste pas, car la faim est intense. Dès qu'elle mange, elle se sent mieux et a remarqué que les pommes de terre, le pain et les pâtes la calmaient de préférence ; elle a fait, par conséquent, 4 repas par jour, car il lui est nécessaire de manger à 16 h. ; mais malgré cette alimentation abondante, elle reste amaigrie. Lorsque le repas est terminé, elle retrouve un état normal et pendant 2 à 3 h. une existence active.

Cette malade, amaigrie, fatiguée, est insuffisamment réglée ; son poids est de 51 kgs 8, son pouls de 88, sa tension de 13-9.

Le 3 juillet 1931, nous pratiquons chez elle une étude de la glycémie pendant dix heures : le matin à 9 h. étant à jeun, la glycémie est de 0,57 ; on lui donne 250 grs de lait et 250 grs de pain.

De 9 h. 30 à midi, elle marche sans interruption et présente quelques malaises.

A midi, la glycémie est de 0,70 ; elle déjeune de 300 grs

de pommes de terre, de 150 grs de pain, un poisson et 50 grs de fromage.

De midi 30 à 16 h. elle marche.

A 16 h. glycémie 0,87 ; elle prend alors 200 grs de lait; de 16 h. à 19 h., repos complet.

A 19 h. glycémie 0,98.

Nous rapportons en détail cette observation, car elle nous a paru très caractéristique, non seulement par l'étude des symptômes, leur horaire d'apparition, mais encore par l'étude de la glycémie au cours de la journée, après un effort musculaire, comme après un repos complet. Il est intéressant de remarquer que le taux le plus bas de la glycémie est trouvé le matin à jeun et, qu'en outre, le travail a une influence nette sur la glycémie : malgré un apport moindre d'hydrocarbones, celle-ci s'est élevée beaucoup plus, en effet, après trois heures de repos complet.

Observation IX (in Mallet-Guy).

Observation de Hermann et Gius.

Un homme de 48 ans est hospitalisé en août 1935, se plaignant d'une asthénie profonde. Depuis 12 ans, il présentait un ensemble de troubles très divers : *maux de tête,* vertiges, brouillard devant les yeux, frilosité, tremblement des extrémités, fibrillations musculaires. Mais c'est *l'asthénie* qui demeure le fait prédominant. Pas de douleurs abdominales, mais sensation constante de lourdeur épigastrique. L'examen général est négatif.

Hyperglycémie provoquée (100 grs de Dextrose per os)..

	1er novembre	*12 décembre*
à jeun	0.60	0.62
1/2 h.	0.84	0.74
1 h. 1/2	1.04	0.85
2 h. 1/2	0.41	0.60
3 h. 1/2	0.33	—

Le malade, mis au repos avec un régime riche en hydrates de carbone, se trouve amélioré. Mais essayant de reprendre ses occupations, il constate que tout travail pénible lui est devenu impossible. Il était obligé de consommer de plus en plus de sucre et engraissait rapidement.

L'intervention (4 mai 1936) permit de découvrir une petite tumeur au niveau de la tête du pancréas et de l'énucléer.

Le résultat clinique fut parfait. Ce malade fut définitivement délivré de toute manifestation morbide et put reprendre son travail.

Dans cette observation, la céphalée n'était pas le symptôme majeur, elle existait associée à d'autres symptômes dont l'asthénie était le plus important. Nous avons tenu à la rappeler pour deux raisons principales :

— d'une part, l'influence favorable du régime et du repos, nullement transitoire.

— d'autre part, l'efficacité définitive de l'intervention chirurgicale.

Observation X (in thèse Sigwald).

Inga Schröder rapporte l'observation d'une malade qui, suivant un régime exclusif de légumes et de graisses pendant quelques jours, travaille normalement, mais se fatigue beaucoup.

Le soir, elle se plaint de battements de cœur, de frilosité et de faim.

Le lendemain matin, elle souffre de *céphalée*, a des vertiges et des nausées, puis émet trois selles liquides. Le troisième jour, les nausées et la fatigue persistent. Le 4e jour, légère amélioration ; la glycémie est alors de 0.45. Le 5e jour, elle se réveille avec une nausée et il lui est impossible de rester debout. Sa glycémie est de 0,52. Elle devient alors somnolente, perd connaissance. On lui donne 12 grs de sucre qui font disparaître tous les malaises au bout de quinze minutes, mais elle conserve des troubles de la mémoire. Le lendemain, sa glycémie est revenue à 1,20 avec un régime mixte.

Nous nous excusons de citer cette observation qui, sans entrer directement dans le vif de notre sujet, vient, cependant, à titre d'exemple, à l'appui de ce que nous dirons au sujet des hypoglycémies par troubles des échanges hydro-carbonés.

PREMIÈRE PARTIE

SYMPTOMATOLOGIE

CHAPITRE PREMIER

LE COMPLEXE GLYCOPÉNIQUE

(Manifestations cliniques de l'hypoglycémie)

Les manisfestations cliniques de l'hypoglycémie furent remarquablement décrites par SEALE HARRIS qui, le premier, parla d'hyperinsulinisme. Reprise en France par SIGWALD et par SPOETH en Allemagne, la description complète en fut donnée au 33ème Congrès français de médecine. La description en a été reprise par BERGERON et plus récemment par MALLET-GUY et MAILLET, ces derniers insistent surtout sur les cas chirurgicaux.

⁂

Les symptômes de l'hypoglycémie sont nombreux et variés et ont permis d'individualiser suivant leur importance, des formes légères, graves et moyennes. Nous nous occuperons ici d'une forme spéciale dont nous avons eu l'occasion d'observer plusieurs

cas. Aussi, n'insisterons-nous que sur les symptômes que nous avons retrouvés dans cette forme et passerons-nous rapidement sur les autres symptômes décrits dans les différentes formes d'hypoglycémie.

⁂

Parmi ces symptômes, il en est un qui a retenu particulièrement notre attention à la fois par sa fréquence, ses caractères spéciaux, qui lui donnent une importance particulière, et sa disparition ou son amélioration par une thérapeutique tout à fait simple. Nous voulons parler de la CÉPHALÉE, symptôme banal entre tous.

Tous les auteurs ont plus ou moins insisté déjà sur ce symptôme. SIGWALD le signale et nous en avons relevé dans sa thèse plusieurs exemples dont nous rapportons quelques observations.

La migraine a été signalée par LEMORT et RAHIER. BEGERON signale la céphalée mais sans y insister, MALLET-GUY et MAILLET, par contre, insistent davantage sur ce symptôme : « Parmi les signes essentiels prennent place la céphalée et les vertiges ; la première surtout ne manque guère ; on conçoit que chez ces malades obnubilés, à cérébration lente, le tableau clinique puisse ainsi simuler complètement la méningite tuberculeuse. Dans le cas de WOMACK et GNAGI, le patient fut considéré, à deux reprises, comme atteint de tumeur cérébrale. Cette erreur est, d'ailleurs, l'une des plus fréquemment commises. Une femme opérée par WHIPPLE avait été opérée

comme atteinte d'encéphalite et traitée par des ponctions lombaires répétées ».

Pour notre compte, nous insisterons encore davantage sur ce symptôme, non seulement parce que nous l'avons retrouvé à chacune de nos observations d'hypoglycémie, mais encore parce qu'il revêt des caractères propres et précis qui l'individualisent nettement.

Le SIÈGE de la céphalée est variable : il s'agit, soit d'une céphalée frontale médiane, ou droite ou gauche, soit d'une céphalée occipitale, soit d'une migraine.

L'INTENSITÉ elle-même est variable : généralement assez forte, obligeant souvent le malade à interrompre tout travail (obs. VI et VII) ; parfois, au contraire, il s'agit d'une céphalée légère sur laquelle le malade n'attire pas toujours spontanément l'attention.

Ce qui la caractérise avant tout, c'est :

1°. — L'HORAIRE d'apparition : longtemps après le repas (obs. V), dans la deuxième partie de la nuit et à la fin de l'après-midi (obs. I), très souvent, le matin au réveil, à la fin de la matinée (obs. II - III IV - VII - VIII) ou tard dans la soirée.

Cet horaire est absolument caractéristique et il se retrouve, comme nous le verrons, pour la plupart des symptômes associés. C'est un gros élément du diagnostic.

2°. — L'échec de toute médication antalgique telle que l'aspirine ou autres produits de ce genre.

3°. — L'influence de toute FATIGUE physique importante, telle une marche prolongée, sur la fréquence et l'intensité des symptômes.

4°. — L'amélioration transitoire, mais nette, par

l'absorption d'aliments, en particulier d'hydro-carbones.

Nous en voulons pour preuve cette malade (obs. I) qui voit, dans la deuxième partie de la nuit, vers 4 heures du matin, apparaître une céphalée qui ne disparaît qu'après le petit déjeuner, pour réapparaître à la fin de l'après-midi, surtout si la malade s'est livrée à un effort physique prolongé ; cette malade (obs. II) qui voit apparaître ses migraines le matin et tard dans la soirée ; ces malades (obs. III et VII) qui ont elles-mêmes constaté que leurs troubles, maximum au réveil ou loin des repas, disparaissent aussitôt après le repas ou après l'ingestion de deux ou trois pierres de sucre, ce qui les amène d'elles-mêmes à ne s'aventurer en dehors de chez elles qu'en emportant une petite boîte de sucre ; cette jeune fille (obs. V), souffrant de céphalées terribles pré-prandiales et cette autre malade, enfin (obs. VI) qui, allant au laboratoire chercher le résultat de sa glycémie, souffre tellement qu'elle demande conseil au Directeur du laboratoire qui, instruit par de précédents cas, lui conseille d'augmenter sa ration de sucre, de sorte que quelques jours plus tard, lorsqu'elle apporte les résultats de son analyse à son médecin traitant, elle lui apprend en même temps que ses maux de tête avaient complètement disparu.

⁂

La céphalée, symptôme majeur des hypoglycémies qui nous intéressent, s'accompagne d'un cortège de symptômes variés.

Parmi les signes associés qui se retrouvent dans la plupart de nos observations, nous citerons, en premier lieu, la SENSATION DE FATIGUE, DE LASSITUDE, D'INAPTITUDE AU TRAVAIL PHYSIQUE ET INTELLECTUEL : les malades éprouvent une sorte de malaise qui, plus ou moins accentué, les oblige à quitter leur travail. SIGWALD rapporte qu'un malade d'HARRIS, atteint d'hypoglycémie spontanée, aggravée par une épreuve de tolérance aux hydrates de carbone, fut pris, en rentrant chez lui, d'accidents hypoglycémiques ; il se sentit si las qu'il lui devint difficile de marcher. Un autre malade de KRAUSE éprouva une grande fatigue au cours d'une poussée hypoglycémique spontanée et fut obligé de s'asseoir et de se faire ramener chez lui. Un malade de MALLET-GUY sentait brusquement ses jambes se dérober, devait s'asseoir ou s'étendre sous peine de tomber. Une de nos malades (obs. VII) présentait une telle asthénie que la perspective d'une longue marche la faisait hésiter. A plusieurs reprises, il lui est arrivé de sentir brusquement ses jambes se dérober sous elle et de se trouver alors dans l'obligation de s'étendre ; on a dû même une fois la ramener en taxi.

Pareille asthénie se retrouve sur le plan intellectuel. Les malades ne suivent plus leurs idées, sont indolents, ne peuvent plus prêter une attention soutenue à quoi que ce soit ; ils ont l'impression, disent-ils, « d'avoir la tête vide ». La malade de SIGWALD (obs. VIII) accuse quelques troubles intellectuels consistant en inattention au travail, difficulté de prononcer et d'écrire et parfois même légère désorientation avec

obnubilation. Une de nos malades (obs. III) a l'impression de tête vide ; elle ne peut penser, dit-elle ; au bureau où elle travaille comme comptable, elle n'arrive pas à former ses chiffres. Un autre malade (obs. IV) présente le matin, outre une céphalée frontale, un malaise général avec sensation d'asthénie importante, « d'anéantissement ». Pendant plusieurs heures, le matin, il a « une impression effroyable », éprouve de la fatigue à lire, à penser, un sentiment de déchéance intellectuelle. Mme Cal... (obs. VII) éprouve de la difficulté, en période de crise, à lire le journal ou à penser. Il semble que tout travail intellectuel soit impossible à ce moment.

***

Cette asthénie physique et intellectuelle évolue souvent de pair avec des troubles psychiques caractérisés surtout par une sensation d'angoisse et de dépression. Un malade de Wilder, Allan et Robertson, atteint d'hypoglycémie spontanée, avait, au cours de ses accès, des appréhensions et de l'inquiétude. Il en est de même dans la première observation d'hypoglycémie spontanée publiée par Harris : un médecin atteint de ce syndrome se plaignait d'angoisse et de sensations cenestopathiques. Une de nos malades (obs. III) a des symptômes dépressifs assez accusés : crises de larmes, peur de devenir folle, insomnie. De même, M. L... (obs. IV) est atteint depuis plusieurs années de psychose dépressive. Plusieurs autres malades (obs. I, VII) accusent des impressions d'angoisse

et des épisodes dépressifs marqués, avec tendance pessimiste, et des troubles du caractère.

Signalons également l'agitation psycho-motrice qui peut présenter des degrés et des caractères variés. Les malades s'agitent, parlent beaucoup, sont irritables, ont des crises de colère et pleurent facilement. Une de nos malades (obs. VII), en période de crise, devenait d'une irritatibilité extrême et pour une chose insignifiante, se mettait en colère.

Cette agitation peut aboutir à de véritables impulsions : un malade de KRAUSE se met à courir, un malade de WILDER se précipite dans une pâtisserie pour manger des gâteaux, un autre crie son adresse dans la rue. Ces symptômes sont transitoires et le malade ne s'en souvient pas. L'ingestion d'hydrates de carbone les fait disparaître immédiatement.

Les autres manifestations nerveuses de l'hypoglycémie sont fréquentes. En réalité, dans la forme dont nous nous occupons, ces signes nerveux ne sont pas habituels, aussi n'y insisterons-nous pas.

⁂

Les signes digestifs, par ailleurs, sont fréquents. On peut observer des symptômes au caractère banal : quelques nausées, des vomissements, de la constipation et de la diarrhée. Ces manifestations digestives ne sont pas représentées uniquement par des symptômes subjectifs, car on constate des modifications de la motilité et de la sécrétion gastrique contrôlées par l'expérience chez l'animal (SIGWALD).

La sensation de la faim, par contre, est un des symptômes le plus fréquent et le plus net. Elle peut être légère ou, au contraire, très intense. Harris en relate plusieurs cas démonstratifs; l'un de ses malades avait, avant le repas, une faim pénible avec sensation de faiblesse et de nervosité ; un autre souffrait de la faim et s'en plaignait au point d'affirmer qu'il en mourrait s'il ne pouvait s'alimenter immédiatement. Cette sensation de faim est souvent impérieuse et Rosenberg cite le cas d'un malade « qui aurait avalé des cailloux » à ce moment pour avoir quelque chose dans l'estomac. La malade de Sigwald (obs. VIII) a un besoin impérieux de s'alimenter et n'y résiste pas, car la faim est intense. Dès qu'elle mange, elle se sent mieux et a remarqué que les pommes de terre, le pain et les pâtes la calmaient de préférence.

Chez la plupart de nos malades, nous avons pu observer des fringales plus ou moins fortes : Mme Cal... (obs. VII) avait ainsi de fortes fringales, s'alimentant plusieurs fois par jour, en dehors des repas, et dont le déjeuner de midi se composait, par exemple, de trois biftecks, d'une grosse assiettée de pommes de terre et d'un dessert sucré. Mme Cai... (obs. III) ayant dû attendre un jour jusqu'à 13 h. 30 pour déjeuner se sentait, suivant ses expressions, « toute bouleversée, toute partie de l'autre côté ».

Il est intéressant de constater que cette faim est élective pour les aliments sucrés.

***

Des troubles vaso-moteurs accompagnent, en général, le cortège des symptômes de l'hypoglycémie spontanée ; il y a un tremblement léger, peu intense, mais qui peut devenir grave et se transformer en une grande crise de tremblement ou en frisson.

A la face, on observe souvent de la rougeur avec sensation de chaleur, ou bien alternance de rougeur et de pâleur.

Des SUEURS abondantes et profuses sont fréquentes et nous l'avons vérifié plusieurs fois (obs. I, III).

Signalons enfin l'hypothermie apparaissant, en général, à une phase avancée de la maladie. Pour certains auteurs, il y a toujours une chute marquée ; pour d'autres, elle reste modérée et YOUG, WILDER et BOOTHBY ont toujours constaté cette tendance à l'hypothermie. Pour notre compte, nous n'avons pas eu l'occasion de l'observer.

***

Au cours de l'hypoglycémie, on observe encore des symptômes cardiaques. « Les uns ont une apparence banale et sont fréquemment rencontrés ; ce sont des palpitations qui deviennent parfois pénibles et aboutissent à de véritables douleurs précordiales, ainsi que nous l'avons observé dans un de nos cas et que SONE l'a constaté ». (SIGWALD).

Les modifications du pouls sont fréquentes ; la plupart du temps, il s'agit de tachycardie atteignant 100 à 120 pulsations à la minute ; quelquefois, au contraire, de la brachycardie. Pour notre compte, nous avons trouvé un pouls aux environs de 76-84.

Sur les modifications de la TENSION ARTÉRIELLE, les auteurs ne sont pas d'accord. Suivant les uns, il y a chute de la tension systolique et diastolique ; suivant les autres, l'élévation de la tension artérielle est fréquente. Expérimentalement, HUGELMANN a constaté que lors de l'hypoglycémie provoquée, quand la glycémie tombe aux environs de 0 gr. 60, il y a une élévation de la pression systolique qui peut atteindre 5 cm. de Hg.

Pour notre part, nous avons toujours constaté une *tension basse* dont le maxima ne dépassait pas 12, 12-8, 10-7, par exmple. Nous y attachons une grande valeur, au point que chez plusieurs malades dont les symptômes cliniques nous orientaient vers le diagnostic d'hypoglycémie, nous avons éliminé celui-ci du fait de l'absence d'hypotension. La glycémie, à chaque fois, s'est, d'ailleurs, révélée normale.

*
**

Signalons, enfin, les troubles respiratoires qui sont peu importants et la légère dyspnée que l'on rencontre est banale. Une de nos malades, cependant, (obs. VII) avait des crises de dyspnée assez intenses et d'une durée allant de 1 h. à 3 h.

CHAPITRE II

LE SYNDROME HUMORAL

Ce syndrome d'hypoglycémie a une individualité clinique, comme nous venons de le montrer, mais la preuve ne peut en être apportée que par les signes humoraux. Ces signes humoraux, ce sont, bien entendu, et avant tout, la diminution du sucre sanguin à jeun, mais c'est également une série d'épreuves destinées à déclancher artificiellement des modifications de la glycémie.

Personnellement, nous n'avons pu, dans la plupart de nos observations, étudier d'une façon complète le syndrome humoral, mais avant de citer les observations que nous avons pu faire à ce point de vue, il convient de résumer les notions actuelles sur les variations de la glycémie en fonction de l'alimentation et des tests de laboratoire. Nous étudierons successivement la glycémie chez le sujet normal et chez l'hypoglycémique, les tests biologiques et enfin, la corrélation existante entre le taux de la glycémie et les signes cliniques.

A. — ETUDE DE LA GLYCEMIE

1°) Chez le sujet normal.

Pour la plupart des auteurs parmi lesquels nous citerons Baudoin, Rathery, P. Froment, le chiffre normal de la glycémie à jeun oscille entre 0,90 à 1 gr. par litre.

Le taux de la glycémie n'a pas une valeur constante et immuable, mais suit des variations rythmées par l'horaire des repas. La glycémie, en effet, passe par une phase d'hypoglycémie post-alimentaire, ayant son maximum 1 heure après l'ingestion. La digestion des sucres et l'hypoglycémie qui en résulte représentent l'excitant de la sécrétion insulinienne ; celle-ci, non seulement, va rapidement réduire l'excès du sucre sanguin et ramener en deux ou trois heures la glycémie à son niveau initial, mais encore entraîne une hypoglycémie réactionnelle post-hypoglycémique transitoire et rapidement, la glycémie revient à son chiffre normal.

2°) Chez l'hypoglycémique spontané.

La glycémie à jeun est fort variable d'un sujet à l'autre ; en tout cas, elle est toujours au-dessous de 0,90 pouvant descendre jusqu'à 0,30 et parfois même à un chiffre inférieur. On ne saurait trop souligner, avant de poser le diagnostic d'hypoglycémie, la nécessité de pratiquer le dosage répété de la glycémie à jeun.

La courbe de la glycémie est encore sujette à des

modifications post-alimentaires. A la suite de chaque prise alimentaire, la glycémie présente, en effet, une phase d'hyperglycémie plus ou moins rapide, plus ou moins élevée, suivie d'une baisse continue et assez régulière du taux sucré sanguin jusqu'à l'ingestion suivante.

Diverses épreuves, ou tests biologiques, permettent de mieux étudier encore les réactions du sujet hypoglycémique à l'ingestion de sucre ou de diverses autres substances.

B. — TESTS BIOLOGIQUES

Ce sont :

1°) Epreuve de l'hyperglycémie provoquée.

Chez le sujet normal, après hyperglycémie initiale de flèche modérée, on observe, en deux à trois heures, le retour à la glycémie initiale, suivi d'un crochet d'hypoglycémie réactionnelle (fig. 1).

Dans l'hypoglycémie spontanée, les deux types de courbes les plus fréquemment rencontrées sont :

— soit une courbe aplatie, écrasée, avec une flèche d'amplitude minime, n'atteignant parfois qu'à peine la zone des réactions normales pour en sortir aussitôt, et s'inverser en cuvette profonde : type biphasique (courbe 1, fig. 1).

— soit, au contraire, une courbe qui, partie de la zone d'hypoglycémie, accuse une montée à la fois très rapide et de flèche très élevée, c'est-à-dire une réaction

de type diabétique ; après cette rapide ascension, la courbe redescend plus rapidement et de façon plus précoce que chez l'individu normal. Le crochet d'hypoglycémie réactionnel serait inconstant dans ce cas : type en plateau (courbe 2, fig. 1).

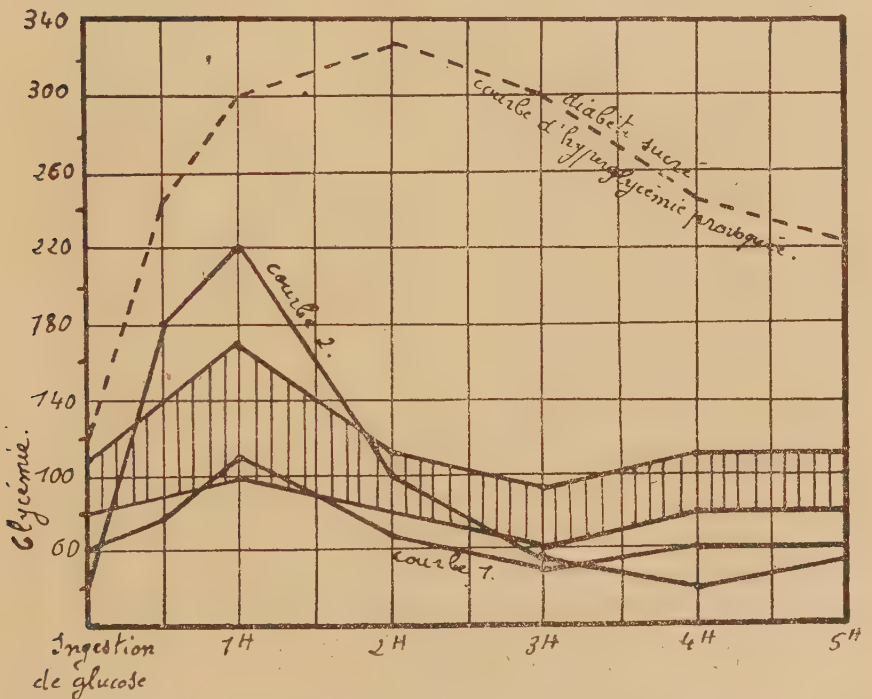

FIG. 1. — Adénome langerhansien. Epreuve d'hyperglycémie provoquée. Les courbes 1 et 2 représentent les deux types les plus communément observés. (La zone hachurée est celle des réactions normales). — D'après MALLET-GUY.

L'interprétation du type de courbe et sa valeur étiologique ont été fort discutées. Classiquement, l'hypoglycémie par lésion pancréatique se traduirait par la courbe en plateau et une hypoglycémie d'origine hypophysaire ou surrénale par la courbe du type abaissé. La grande insuffisance hépatique, par ailleurs, le jeûne prolongé, le régime dépourvu d'hydrates de carbone produiraient la courbe en plateau.

S'appuyant sur ce dernier fait, Malamud et Grosh voient dans ce type de courbe le signe de la perte du glycogène hépatique et pensent que c'est là le mécanisme commun à toutes les hypoglycémies graves, sans préjuger de la glande lésée ; relevant les observations antérieures, ils pensent confirmer ainsi la concordance : type en plateau = hypoglycémie grave, avec crises rapprochées, nécessité de prises alimentaires rapprochées ; type abaissé = hypoglycémie bénigne, crises espacées, même avec un régime normal, cessation fréquente des crises par un régime adéquat ; c'est l'hypoglycémie fonctionnelle, où la fonction glycogénolytique du foie est intacte.

A la suite d'Allan et de Bickel, Mallet-Guy et Maillet attachent à cette épreuve une grosse importance étiologique ; ils voient dans l'un et l'autre de ces deux types de courbes le mécanisme commun aux hypoglycémies hyperinsuliniques qu'avec Bickel ils appellent « hypoglycémies insulaires ».

2°) Epreuve de l'hypoglycémie insulinique.

Chez le sujet normal, l'injection d'une petite dose d'insuline (une demi-unité par kilog) détermine une

hypoglycémie physiologique importante qui ne dépasse pas trois heures avec retour à la normale à ce moment (fig. 2).

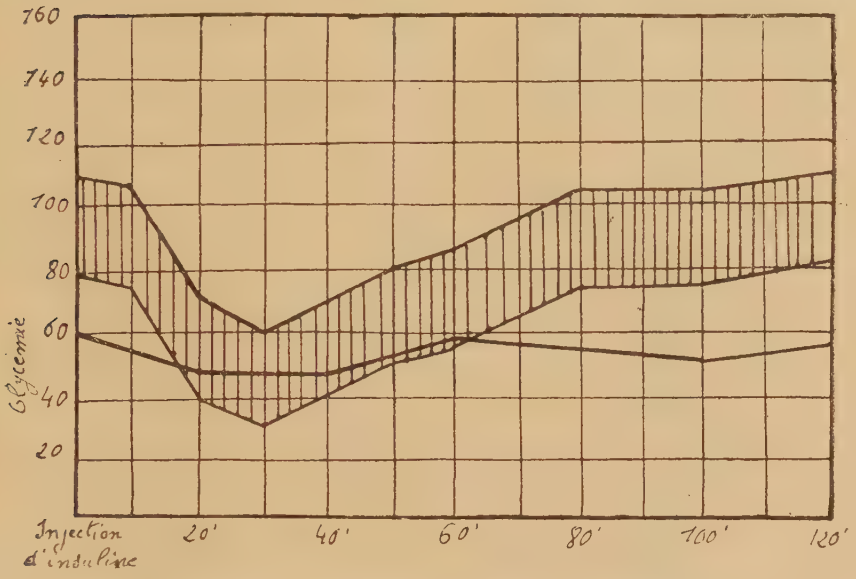

Fig. 2. — Adénome langerhansien. Epreuve d'hypoglycémie post-insulinique. (La zone hachurée est celle des réactions normales). — D'après Mallet-Guy.

Chez l'hypoglycémique spontané, cette réaction est variable suivant les cas : dans l'hyperinsulinisme vrai, en effet, Reiter, Fraser, Bickel, Mallet-Guy ont constaté que l'hypoglycémie post-insulinique était anormalement faible (fig. 2). Dans les insuffisances surrénales et hypophysaires, l'hypoglycémie insulinique, au contraire, est exagérée et même dangereuse.

3°) Epreuve d'hyperglycémie adrénalinique.

Ce test répond au rôle du foie dans le syndrome ; chez l'individu normal, l'injection sous-cutanée de 1 mmgr. d'adrénaline détermine une nette augmentation de la glycémie.

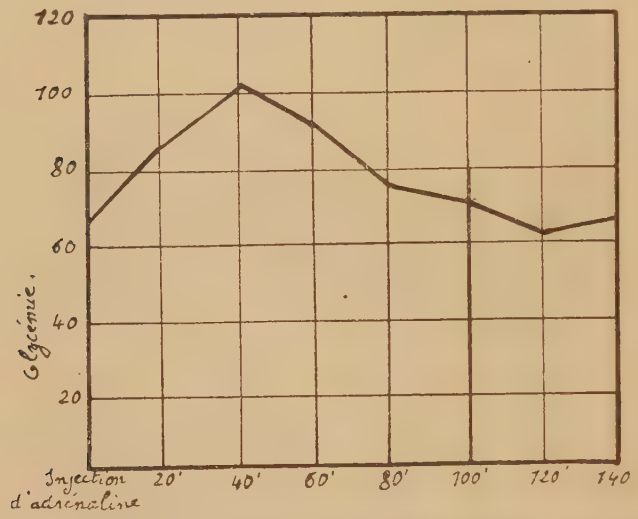

Fig. 3. — Adénome langerhansien. Epreuve d'hyperglycémie adrénalinique. — D'après Mallet-Guy.

Dans les hypoglycémies insulaires, l'épreuve à l'adrénaline est normale (Geldrich, Malamud, Bickel, Mallet-Guy (fig. 3), l'absence d'hyperglycémie adrénalinique signifierait, au contraire, soit une glycogénopexie insuffisante (insuffisance hépatique), soit, à l'opposé, une polycorie glycogénique, ou défaut de mobilisation du glycogène hépatique, sur lequel R. Debré, M. Lamotte-Barillon et L. Kepinow ont attiré l'attention.

En résumé, ces différents tests biologiques présentent, non seulement un gros intérêt étiologique, mais encore permettent de suivre l'évolution de la maladie. Un intérêt étiologique, car ils sont souvent une base suffisante au diagnostic : dans les hypoglycémies insulaires, en effet, l'un ou l'autre des deux types de courbes du test de tolérance aux hydro-carbones, la résistance à l'insuline, l'hyperglycémie adrénalinique sont de bons éléments du diagnostic ; une réaction exagérée à l'insuline, au contraire, évoque une insuffisance surrénalienne ou hypophysaire et une épreuve adrénalinique négative, une hypoglycémie d'origine hépatique. Un contrôle de l'évolution, enfin, car la permanence ou l'aggravation des anomalies des tests et l'étude des courbes post-opératoires donnent d'utiles indications.

Pour notre part, nous avons pratiqué chez une de nos malades, Mme Cal... (obs. VII) différentes épreuves qui nous ont donné les résultats suivants (fig. 4) :

Hyperglycémie provoquée le 4 octobre 1946 (50 grs de glucose per os).

à jeun	0.71
après 1/2 h.....	0.61
— 1 h.....	0.64
— 1 h. 1/2.....	0.62
— 2 h.....	0.63

Devant ces résultats (fig. 4, courbe 1) montrant une hypoglycémie 1/2 h. après l'ingestion du glucose, nous refaisons le 9 octobre une nouvelle épreuve d'hyperglycémie provoquée, cette fois avec ingestion de 100 grs de glucose :

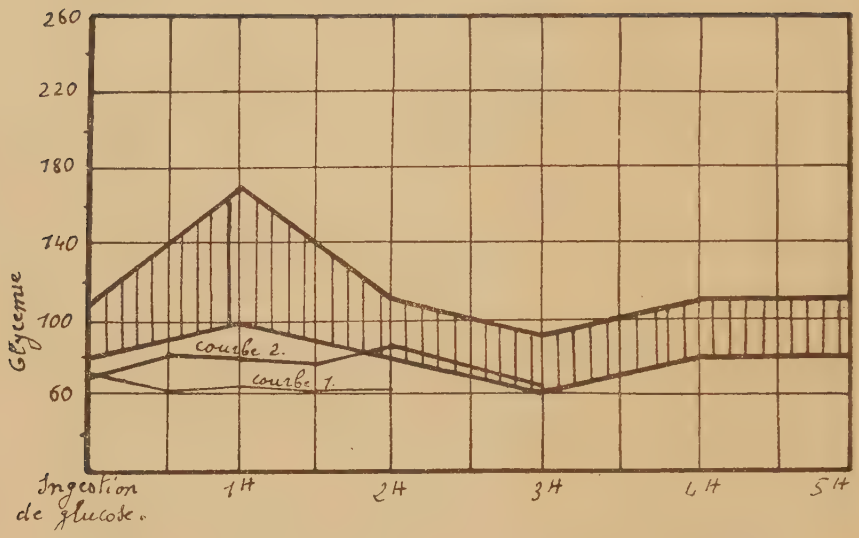

Fig 4. — Mme Cal... (observ. VII). Epreuve d'hyperglycémie provoquée. Courbe 1 : après ingestion de 50 grs de glucose. Courbe 2 : 100 grs de glucose per os. (La zone hachurée est celle des réactions normales).

à jeun	0.70
après 1/2 h.....	0.80
— 1 h.....	0.78
— 1 h. 1/2.....	0.77
— 2 h.....	0.84
— 3 h.....	0.62

On constate cette fois (fig. 4, courbe 2) que l'ingestion de 100 grs de glucose est suivie d'une légère hyperglycémie qui, lentement, diminue, pour accuser un nouveau clocher plus élevé 2 h. après, suivi d'une hypoglycémie plus marquée.

Dans les deux cas, les courbes sont du type abaissé,

écrasé, et la glycémie terminale est beaucoup plus basse que la glycémie initiale à jeun.

Quelques jours après, nous avons pratiqué chez cette malade une épreuve d'hyperglycémie adrénalinique (1 mmgr. sous-cutané) :

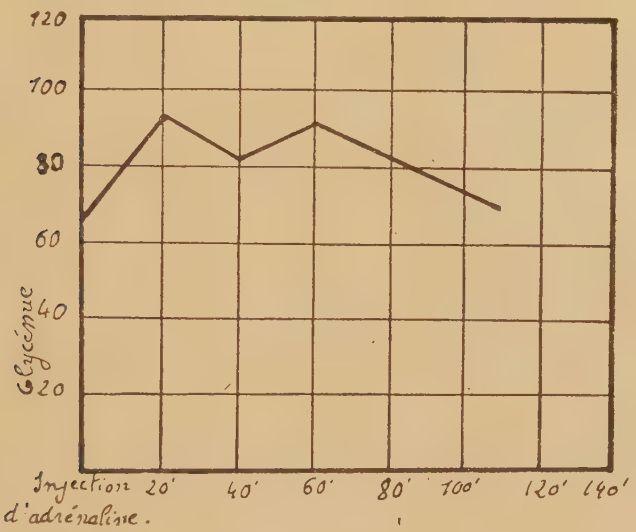

Fig. 5. — Mme Cal... (obs. VII). Epreuve d'hyperglycémie adrénalinique.

à jeun	0.66
après 20'.....	0.93
— 40'.....	0.82
— 60'.....	0.92
— 110'.....	0.70

Au bout de vingt minutes, l'injection d'adrénaline est suivie d'hyperglycémie assez marquée qui régresse lentement pour subir au bout de 60' un nouveau clocher presque aussi élevé et descendre ensuite progressivement.

C. — CORRÉLATIONS ENTRE LE TAUX DE LA GLYCÉMIE ET LES SIGNES CLINIQUES

On a cherché à déterminer à partir de quel taux apparaissaient les signes cliniques.

Wieckmann et Koch observent entre 0,90 et 0,80 l'apparition de signes subjectifs. Rathery observe généralement le début des manifestations entre 0,80 et 0,60. Pemberton constate des symptômes vaso-moteurs avec une glycémie de 0,48. M. Labbé a constaté que le seuil d'apparition des troubles oscille entre 0,79 et 0,30 et que, chez un même malade, ce seuil passait, selon les jours, de 0,44 à 0,68. Baudoin, Lewin et Azerad signalent 18 cas au-dessous de 0,30. Ces mêmes auteurs constatent, par ailleurs, que les crises n'apparaissent pas toujours au point le plus bas de la courbe hypoglycémique, mais parfois plus tard, lorsque la glycémie était en voie de réascension.

Il faut donc admettre que ce seuil, variable avec chaque individu, peut être situé entre 0,30 et 0,80 (Mallet-Guy).

On a voulu également établir une hiérarchie des signes, certains apparaissent juste au-dessous du seuil, d'autres étant l'apanage des glycémies très basses. Là encore, rien ne peut être maintenu : l'étude expérimentale chez l'homme a montré que pour des glycémies aussi distantes que 0,02 à 0,76, l'expression symptomatique a été la même : sueurs, somnolence, faim impérieuse (M. Labbé). A côté de ces glycémies basses, Aubertin vit une réaction assez forte avec une glycémie de 0,90 et M. Labbé, chez les enfants, avec

0,91 et 0,95. Par contre, Joslin observe une hypoglycémie de 0,30 sans symptômes et Wieckmann et Koch une glycémie de 0,50. Lase et Petenyi ont constaté l'absence de symptômes dans 15 glycémies de 0,70 à 0,60, dans 7 de 0,50 ; dans 3 de 0,40 à 0,30 et pour une de 0,28. Rathery a vu des glycémies de 0,50 et de 0,40 *sans manifestations cliniques* (Sigwald).

On peut, par conséquent, peut-être conclure que d'une façon assez grossière, et qui souffre de nombreuses exceptions, les accidents graves de l'hypoglycémie, et en particulier, le coma, sont l'apanage des glycémies basses et que, par ailleurs, il n'y a qu'un relatif parallélisme entre l'évolution de la glycémie et celle des signes cliniques (Mallet-Guy) ; qu'à côté des glycémies basses et sans symptômes, le complexe symptomatique peut être réalisé avec une glycémie normale ou subnormale.

Pour notre part, dans la forme particulière dont nous nous occupons, nous avons pu faire les mêmes constatations :

— le chiffre le plus bas que nous ayons pu observer était de 0,60 (obs. VII), le chiffre le plus élevé de 0,77 (obs. III).

Nous avons pu constater que de loin l'intensité des symptômes allait de pair avec le taux d'hypoglycémie (obs. VII). Par contre, un de nos malades (obs. IV) avec une glycémie à 0,77 présentait des symptômes intenses.

Plusieurs malades, enfin, se sont vu guéris ou très nettement améliorés alors que leur glycémie n'atteignait pas le chiffre normal.

Voici le taux de glycémie constaté chez nos malades dont nous rapportons les observations :

	Glycémie au début	Glycémie après guérison
Observ. I.....	0.69	0.83
— II.....	0.71	0.91
— III.....	0.70	0.96
— IV.....	0.77	1.08
— V.....	0.65	—
— VI.....	0.68	—
— VII.....	0.60	—

DEUXIÈME PARTIE

DIAGNOSTIC

Nous n'envisagerons que la forme spéciale dont nous nous occupons, laissant de côté les formes nerveuses, épileptiformes ou autres, et le coma hypoglycémique.

C'est sur l'analyse minutieuse des troubles eux-mêmes que repose le diagnostic. Cette céphalée particulière, associée à des vertiges, accompagnée, le plus souvent, d'une asthénie physique importante, d'une fatigue intellectuelle avec impression si particulière de « vide dans la tête », de troubles psychiques à caractères dépressifs, de fringales si caractéristiques et de sueurs profuses évoque le diagnostic, surtout si ces troubles s'accompagnent d'hypotension artérielle.

Nous n'insisterons pas sur ces symptômes que nous avons étudiés en détail tout au long de notre exposé. Nous soulignerons, par contre, les caractères essentiels communs à tous ces symptômes qui individualisent vraiment le syndrome.

L'HORAIRE de ces troubles, à lui seul, est un des éléments peut-être des plus évocateurs : crises ou simples malaises, surviennent surtout le matin à jeun ou, en tout cas, longtemps après le repas, MALLET-GUY y insiste beaucoup.

Le DÉCLANCHEMENT de ces troubles est FAVORISÉ PAR UNE FATIGUE, PAR LE FROID, PAR LE RETARD OU L'ABSENCE DES REPAS. Nombre de malades connaissent si bien, d'une part, leurs malaises de la fin de la nuit qu'ils préparent une collation à leur chevet et, d'autre part, leurs malaises de la journée, loin du repas, qu'ils ne s'aventurent en dehors de chez eux qu'en emportant toujours quelques pierres de sucre ou même un en-cas.

Le GROUPEMENT LUI-MÊME DES SYMPTÔMES est d'une haute valeur séméiologique : ce déroulement invariable bien connu des malades qui en perçoivent l'annonce, constitue la crise d'hypoglycémie spontanée, différente d'un sujet à l'autre, mais où se reconnaît toujours quelque élément significatif : la faim impérieuse, l'asthénie, l'état confusionnel (MALLET-GUY).

L'échec de toute médication autre que la médication spécifique, les hydro-carbones, l'amélioration transitoire, mais réelle par le repos, l'observation VIII en est un bel exemple. La SÉDATION DE TOUS LES TROUBLES QUELQUES MINUTES APRÈS L'INGESTION OU L'INJECTION SUCRÉE sont encore des éléments des plus caractéristiques.

L'étude de la GLYCÉMIE A JEUN vient enfin apporter l'indispensable confirmation.

Nous n'insisterons pas sur le diagnostic différentiel,

mais ne ferons que souligner que chez nos malades, la céphalée n'avait pas été rapportée à sa cause réelle. Chez Mme R... (obs. I), on avait incriminé tour à tour, des troubles oculaires, une insuffisance hépatique, un état psychopathique. Chez M. L... (obs. IV), le diagnostic avait été celui d'état dépressif, de psychasthénie. Le malade de Womack et Gnagi avait été considéré, à plusieurs reprises, comme atteint de tumeur cérébrale.

Nous n'avons pas l'intention de grossir ce chapitre de diagnostic. Ces simples faits démontrent quelles erreurs très diverses on peut commettre, si on ne pense pas systématiquement à l'hypoglycémie en recherchant par un interrogatoire soigneux les présomptions cliniques qui font demander le dosage du sucre sanguin.

TROISIÈME PARTIE

ÉTIOLOGIE - PATHOGÉNIE

Pour tenter de préciser la cause des hypoglycémies dont nous nous occupons, il est bon d'avoir présentes à l'esprit les notions actuelles sur l'étiologie des hypoglycémies spontanées. Nous rappellerons que ces hypoglycémies spontanées rentrent dans trois cadres différents : une atteinte pancréatique, une atteinte glandulaire extra-pancréatique, un trouble des échanges hydro-carbonés.

I. — HYPOGLYCEMIES D'ORIGINE PANCREATIQUE

Ce sont les plus importantes. Elles peuvent être dues :

1°) à une lésion organique du pancréas : adénome ou carcinome langerhansien, pancréatite chronique, hyperplasie des îlots de Langerhans. De tous ces cas, l'adénome est le plus fréquent : c'est lui qui crée au

maximum ce qu'on appelle, depuis HARRIS, l'HYPERINSULINISME, la sécrétion d'insuline étant spécialement abondante dans les formations langerhansiennes.

2°) à un simple trouble fonctionnel sans aucune lésion organique. Dans ces cas, l'hypersécrétion d'insuline garde une origine inconnue. Pour y remédier, on a tenté ce qu'on a appelé « la pancréatectomie de réduction ». Actuellement, MALLET-GUY, sur un total de 30 observations qu'il a pu réunir, dont une belle observation personnelle, note 30 % de résultats nuls, 30 % d'améliorations et 40 % de guérisons complètes.

Dans nos cas de céphalée d'origine hypoglycémique, il paraît peu probable qu'il s'agisse d'une lésion organique, nous disons bien nos cas, car il nous paraît vraisemblable qu'on puisse apporter des observations de lésion pancréatique provoquant les troubles fonctionnels sur lesquels nous avons insisté. Du reste, l'observation de HERMANN et GIUS que nous rapportons (obs. IX) répondait à un adénome, et nous nous sommes posé la question de l'hypothèse d'un adénome pour Mme Cal... (obs. VII).

Le plus souvent, il semble qu'il s'agisse d'hypoglycémie fonctionnelle où l'hypersécrétion pancréatique joue sans doute un rôle important. Ce n'est là qu'une hypothèse.

II. — HYPOGLYCEMIES GLANDULAIRES D'ORIGINE EXTRA-PANCREATIQUE

Sur les hypoglycémies glandulaires extra-pancréatiques, nous avons déjà dit l'essentiel dans le cha-

pitre d'historique. Il s'agit de ces formes d'hypoglycémies survenant au cours d'une insuffisance surrénale, d'un syndrome hypophyso-tubérien, d'un syndrome thyroïdien, ou même secondaire à des troubles ovariens (Guy Laroche) ou para-thyroïdiens (Pribam).

Chez nos malades, il est probable qu'une étiologie extra-pancréatique ait pu, dans certains cas, jouer un rôle plus ou moins notable, non pas, bien entendu, sous forme de lésion dont nous n'avons aucune preuve, mais tout au moins sous forme de troubles fonctionnels.

L'insuffisance surrénale, en particulier, nous a paru vraisemblable, dans la plupart de nos cas. Trois arguments sont à mettre en avant en sa faveur : l'importance de l'asthénie chez tous nos malades, la constance de l'hypotension artérielle, le rôle thérapeutique de l'hormone cortico-surrénale.

III. — HYPOGLYCEMIES PAR TROUBLES DES ECHANGES HYDRO-CARBONES

Enfin, le dernier groupe d'hypoglycémie répond aux troubles des échanges hydro-carbonés, et cela par trois mécanismes principaux :

— *Premier mécanisme :* insuffisance d'apport d'hydrates de carbone. L'exemple schématique en est donné par une des observations que nous rappelons, celle de Schröder (obs. X). Cette malade soumise à un régime exclusif de légumes et de graisses, présente l'ensemble des symptômes du complexe glycopénique.

— *Deuxième mécanisme :* élimination anormale de glucose, telle qu'elle est réalisée dans le diabète rénal.

— *Troisième mécanisme :* épuisement des réserves hydro-carbonées du foie et des muscles, réalisé essentiellement par de grosses lésions hépatiques (atrophie jaune aiguë, hépatite toxique, voire cirrhose du foie).

Ce type d'hypoglycémie est particulièrement intéressant à évoquer dans l'étiologie des formes que nous avons étudiées. L'insuffisance d'apport d'hydrates de carbone est une conséquence flagrante du rationnement de ces dernières années. A ce sujet, nous rappellerons notre cas I. Cette malade n'a commencé à présenter de la céphalée qu'à partir de la date où le sucre fut rationné. Jusqu'à ce moment, elle consommait 2 kgs 500 de sucre par mois ; ramenée brusquement à une dose cinq fois moindre, elle ressentit rapidement la série des troubles du syndrome glycopénique. D'ailleurs, l'importance de cette déficience alimentaire dans l'étiologie de l'hypoglycémie est mise en évidence chez cette malade par l'efficacité rapide de l'augmentation de son régime sucré.

En résumé, l'étiologie de nos cas d'hypoglycémie est sans doute complexe. En principe, on peut habituellement éliminer une lésion organique. Il faut essentiellement envisager deux points principaux :

a) d'une part, un trouble fonctionnel, hyperinsulinisme possible, ou bien insuffisance des glandes antagonistes, surtout la surrénale.

b) d'autre part, une insuffisance d'apport d'hydrates de carbone.

Les deux faits doivent jouer ensemble pour pro-

duire le syndrome clinique d'hypoglycémie. Il est à noter que la plupart d'entre nous ont été soumis ces dernières années à un régime carencé en hydrates de carbone et, cependant, rares ont été ceux qui ont présenté un syndrome hypoglycémique. Il est donc nécessaire qu'à l'insuffisance d'apport des hydrates de carbone se surajoute un trouble fonctionnel : hypersécrétion pancréatique ou insuffisance surrénale ; ce trouble fonctionnel serait resté ignoré s'il n'y avait eu carence alimentaire en hydrates de carbone.

Il faut avoir bien présente à l'esprit cette double association de carence alimentaire et de troubles fonctionnels glandulaires pour appliquer à ces cas le traitement qui s'impose.

QUATRIÈME PARTIE

THÉRAPEUTIQUE

Le traitement résulte essentiellement des notions étiologiques que nous venons de signaler.

I. — Puisqu'il y a INSUFFISANCE D'APPORT D'HYDRATES DE CARBONE, LE RÉGIME doit tenter d'y remédier, c'est l'article le plus important du traitement. Sur ce régime, il nous faut donner quelques détails essentiels.

A) Le régime devra être varié, RICHE EN HYDRATES DE CARBONE mais, cependant, équilibré, gardant une proportion suffisante de matières protéïques et de graisses, et la ration de vitamines indispensable. En ce qui concerne les hydrates de carbone, bien entendu, le sucre est l'aliment le plus efficace, mais le miel et les confitures, les farines et les fruits sont des adjuvants précieux.

B) Ce régime comporte des REPAS FRÉQUENTS, cinq ou six par jour. Deux de ces repas supplémentaires nous paraissent à souligner, c'est en les prescrivant qu'on arrive à soulager les malades : le repas de

16 h. qui se compose, par exemple, de café au lait bien sucré avec quelques tartines, ce goûter permettant d'éviter la céphalée vespérale. Un deuxième repas tout à fait inhabituel est souvent intéressant à donner à ces malades, c'est un petit repas, vers minuit ou une heure du matin, qui pourra consister à prendre, soit une tartine, soit un entremets ou une pâtisserie, plus simplement encore une bouillie bien sucrée qui sera également très efficace. C'est ce repas supplémentaire de une heure du matin qui nous a paru permettre le mieux d'éviter la céphalée du réveil.

Nous insisterons sur les bons effets rapidement obtenus par le régime dans nos cas. N'oublions pas, en effet, qu'il s'agit d'hypoglycémie fonctionnelle fruste. Même dans les cas où l'hypoglycémie relève d'une lésion pancréatique, le régime atténue considérablement les malaises. Il n'y a rien de surprenant à ce qu'il agisse encore mieux dans des observations comme les nôtres.

II. — En dehors du régime, il y a intérêt à pratiquer des INJECTIONS I. V. de SÉRUM GLUCOSÉ HYPERTONIQUE, soit à titre d'adjuvant du régime, soit pour le remplacer quand les malades ne peuvent pas se placer dans les conditions de régime nécessaires. Il faut faire des doses modérées, 10 à 20 cc. de la solution à 20 % ; on fera une injection quotidienne ou tous les deux jours. Des doses plus fortes peuvent être mal tolérées en raison des réactions hypoglycémiques brutales qu'elles peuvent déclencher.

III. — Enfin, à l'insuffisance d'apport d'hydrates de carbone, se surajoute, nous l'avons dit, un trouble fonctionnel, soit par HYPERSÉCRÉTION D'INSULINE, soit PAR INSUFFISANCE SURRÉNALE OU HYPOPHYSAIRE. Contre l'hyperinsulinisme, on ne peut tenter aucun traitement médical vraiment actif, on pourrait seulement envisager, s'il s'agissait d'une forme grave, une PANCRÉATECTOMIE DE RÉDUCTION. Par contre, on peut agir médicalement, sur l'insuffisance surrénale, ou hypophysaire en donnant à l'organisme des hormones surrénales et hypophysaires. Il convient constamment de prescrire un traitement par l'adrénaline per os et de faire trois fois par semaine une injection de désoxycorticosterone.

CINQUIEME PARTIE

CONCLUSIONS

I. — L'hypoglycémie spontanée est un syndrome actuellement fréquent. Il faut savoir en soupçonner certaines formes derrière des troubles fonctionnels souvent banaux dont la céphalée nous a paru le plus important.

II. — Il existe un ensemble de symptômes qui permet de suspecter l'origine hypoglycémique d'une céphalée. C'est :

A) l'horaire des accidents, le matin à jeun, à la fin de l'après-midi.

B) le soulagement net par le repos et le régime.

C) les symptômes associés, dont l'impression de vide dans la tête, l'asthénie, la tendance dépressive, les fringales, les signes neuro-végétatifs (sueurs, angoisse, tachycardie) sont les plus importants.

D) l'hypotension artérielle constante qui témoigne, à notre avis, d'une insuffisance surrénale associée.

III. — Les signes humoraux de ce syndrome sont, non seulement la diminution à jeun du sucre sanguin, mais aussi les variations de la glycémie après ingestion de sucre, injection d'insuline et d'adrénaline. Ces tests biologiques auraient une certaine valeur pour préciser l'étiologie lésionnelle ou fonctionnelle de l'hypoglycémie.

IV. — Du point de vue étiologique et pathogénique, il semble que deux faits principaux sont à mettre en évidence. D'une part, un terrain spécial lié à des troubles endocriniens, dont l'insuffisance surrénale fruste paraît la plus constante, d'autre part, un facteur extrinsèque : les restrictions actuelles en hydrates de carbone, permettent d'extérioriser un trouble qui, sans cela, serait, sans doute, resté à l'état latent.

Vu : le Doyen de la Faculté,
L. BINET

Vu : le Président de thèse,
JUSTIN-BESANÇON

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
G. ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

ABE. — La sécrétion d'adrénaline dans la sécrétion insulinique. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, 1924, 103, 773.

ADLER (E.). — Sensibilité de malades avec hyperthyroïdisme à l'insuline. *Wiener Arch. f. inn. Med. Vienne*, 16, 193, 510, 20 janvier 1929.

ADLER (E.). — Hyperthyréoses et sensibilité à l'insuline. *Münch. méd. Wschr.*, n° 12, 22 mars 1929, 76e année.

ACHARD. — Troubles des échanges nutritifs. T. I., p. 595, 1926. Masson, édit.

ALLAN (F. N.). — Hyperinsulisme. *Arch. of Int. Med. Chicago*, I, 363, 488, juillet 1929.

ALLAN (F. N.) et BOECK (W. C.). — Le traitement chirurgical de l'hyperinsulinisme. *J.A.M.A.*, 94, 15, 12 avril 1930.

ALTHAUSEN (T. L.), ANDERSON (E.) et STOCKHOLM (M.). — Effets de l'adrénalectomie et du Na Cl sur l'absorption du glucose. *Proc. soc. Exper. biol. méd.*, mars 1939, 40, 342, 344.

ANDERSON. — Tumeur de la surrénale avec hypoglycémie mortelle. *Amer. J. Méd. sc.*, 180, 71, juillet 1930.

ANDERSON (A. K.). — Effet de la phlorizine sur l'issue fatale par hypoglycémie insulinique chez la souris. *Austr. J. exp. Biol. méd. Sc.*, 1924, I, I.

ANDERSON (I.) et LYAL (A.). — Maladie d'Addison par atrophie surrénale, précédée de thyreotoxicose; mort par hypoglycémie. *Lancet*, 1er mai 1937, 232, n° 5931, 1039-1043.

ANDREWS et SCHLEGEL. — Hypoglycémie. *Arch. Int. Méd.*, 1927, 40, 637.

ASHEC (B. I.), MOSENTHAL (H. O.) et GINSBERG (G.). — Etude sur l'hypoglycémie. *J. of Labor. d. Clin. Medic. Saint-Louis*, 13, 101-200, novembre 1927.

AZERAD. — Hypoglycémie spontanée. *La Médecine*, juillet 1928.

— Hypoglycémie spontanée d'origine hépatique. *Enc. Méd. chir.*, 1938, 10523.

BALLET. — Les formes algiques de l'hypoglycémie dans ses manifestations à type de syndrome angineux douloureux, abdominal et migraineux. *Thèse Toulouse*, 1939, n° 97.

BANTING, BEST, COLLIP, Mc LEOD et NOBLE. — L'effet de l'insuline sur le lapin normal. *Amer. j. Phys.*, 62, 162, 1922.

BARBIER et PIQUET. — Les hypoglycémies mortelles par hypo-alimentation. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 8 décembre 1942.

BARLOW (H. C.). — Cas graves d'hypoglycémie. *Brit. Med.*, 5, 7 mai 1927, p. 833-834.

Barral (Ph.) et Badinaud (A.). — Variations de la glycémie sous l'influence d'un travail musculaire léger. *Bull. de la Soc. de Biol. Paris,* 1930, t. 3, p. 6.

Baudoin (A.). — Les incidents du traitement par l'insuline. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. d'Hôp. de Paris,* 25 juin 1926, p. 1127.

Bergeron. — Hyperinsulinisme et adénome pancréatique. *Thèse Nancy,* 1943.

Bickel (A.). — Le diagnostic étiologique et le traitement de l'hypoglycémie spontanée. *Arch. Mal. app. dig.,* 1940, n° 9, 951-974.

Blotner (H.) et Fitz (R.). — Effet de l'insuline, de l'extrait pituitaire et de la surrénale sur le niveau de la glycémie. *J. of. Clin. Invest. Baltimore,* 5, I, 160, 20 décembre 1927.

Bodansky (M.). (Calveston, Texas). — L'hypoglycémie dans les affections hépatiques. *Amer. J. of. Physiol., Baltimore,* 66, 215-244, octobre 1923.

Brucke (Carl de). — Réactions hypoglycémiques. *Münch. Med. Wschr,* 20 janvier 1928, 75e année, n° 3 et *Münch Med. Wschr,* 27 janvier 1928, 75e année, n° 4.

Cammidge. — Hypoglycémie. *Lancet,* 20 décembre 1924, p. 1277.

Campbell, Graham et Robinson. — Tumeurs insulaires du pancréas. *Am. J. Méd. sc.,* oct. 1939, 198, n° 4, 445-454.

Carr (A. D.), Parker (R.), Grove (E.), Fisher (A. O.) et Carimore (J. W.). — Hyperinsulinisme par adénome

des cellules du pancréas. Opération et guérison. *J. A. M. A.*, 25 avril 1931, vol. 96, n° 17.

Cayrel. — Le syndrome d'hypoglycémie. *Ref. Med. Naples*, 25 mai 1925, 41, p. 481-504.

Chabrol, Labbe (R.), Ferrand (G.), et Berthon (Mlle). — Le coma hypoglycémique des addisonniens. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 7 août 1941, n° 21-22, 570-574.

Clenahan (U. Mc) et Norris (G. W.) (Philadelphie). — Adénome des îlots de Langerhans associé à l'hypoglycémie. *Amer. J. Med. Sc. Philadelphie*, janvier 1929, 177, I. 152.

Collin. — Les hormones. Albin Michel, Edit., Paris, 1941.

Crawford. — Hypoglycémie avec coma dans le carcinome du foie. *Amer. J. Med. Sc.*, avril 1931, 181, p. 496.

Delore, Vignon et Burton. — Troubles du métabolisme de l'eau ; hypothermie, hypotension et hypoglycémie chez les sujets sous-alimentés. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 23 juin 1942.

Depisch et Hasenohrl. — L'hypoglycémie alimentaire comme épreuve de fonctionnement des îlots de Langerhans. *Zeit. f. d. ges. Med. C.*, VIII, 110.

Desmonds. — Hypoglycémie suivant l'ingestion de glucides. *Soc. Clin. des Hôp. de Bruxelles*, 12 octobre 1909.

Duvoir (M.), Poumeau-Delille et Lindeux (Mlle). — Accidents hypoglycémiques au cours de la maladie d'Addison. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 4 décembre 1942, n° 25-26, 365-367.

FALTA (W.). — Régulation du sucre sanguin. *Wiener Biol. Gesellsch.*, 1er décembre 1924, *Klin. Wschr.*, 19 février 1925, n° 8.

FEDEROY. — Hyperinsulinisme. *Wrachibnoya Gaszeta, Leningrad*, n° 8, p. 585, 3 avril 1931.

FINNEY et FINNEY. — Résection du pancréas. *Ann. of Surg.*, 1928, 88, 584.

FRIEDMANN. — Hypoglycémie chronique. Deux observations avec adénome insulaire et lésions de l'hypophyse. *Arch. of Path.*, 1939, 27, 994.

GAMMOND et TENERY. — Hypoglycémie. *Arch. Int. Méd.*, juin 1931, 47, p. 829.

GEIGER (E.). — Mécanisme de l'hypoglycémie d'origine surrénale. Naunyn-Schmiedebergs. *Arch. fr. exp. Pathol. u. Pharm.*, 1928, 129, 12, *Klin. Wschr.*, 2 décembre 1928, n° 49.

GOFFIN. — Hypoglycémie suivant l'ingestion de glucose. *C. R. de la Soc. Chir. d. Hôp. de Bruxelles*, 12 octobre 1929.

HARRIS (Seale). — Hyperinsulinisme et dysinsulinisme. *J. A. M. A.*, 6 septembre 1924, n° 10, 83.

HART (J. F.) et LISA (J. R.). — Examen systématique du sucre sanguin chez 21.000 malades de New-York City Hospital. *Endocrinology*, 1940, 27, n° 1, 19-22.

HARTMANN. — Hypoglycémie. *Med. clin. North. America*, janvier 1929, 12, 1035, 1046.

HOLMAN (E. F.). — L'hypoglycémie dans le goître exophtalmique. *John's Hopkins Hosp. Bull. Baltimore*, février 1923, n° 384, 34.

JOHN (H. J.). — Hyperinsulinisme. *Ohio State Med. J. Columbus*, février 1925, 21, 81, 152.

JOHN. — Hyperinsulinisme. *Surg. Gynec. Obstetr.*, 1927, 44, 190.

JONAS. — Hypoglycémie. *Méd. Chir. of North America*, 1924, n° 3, 8.

KALBFLEISCH (H. B.). — Adénomes des glandes endocrines dans l'hypoglycémie. *Frank. Z. Path.*, 1939, 52, 462-477.

KLEIN. — Sur l'hypoglycémie chez l'homme. *Mediz. Klin.*, 1927, n° 9, p. 304.

KRAUSE (F.) (Dusseldorf). — Hyperinsulinisme et complexe symptomatique hypoglycémique. *Klin. Wschr.*, 13 décembre 1930, n° 50, 9e année.

LA BARRE. — Sur les causes de l'hyperinsulinémie consécutive à l'injection d'extrait hypophysaire postérieur. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1928, T. XCVIII, p. 330.

LABBE (M.). — Hypoglycémie spontanée. *E. M. C.*, 1936, 10523, p. 5-7.

LASCH (F.). — Hypoglycémie spontanée au cours des affections gastriques. *Deutsche Med. Wschr.*, 16 août 1940, 66, n° 33, 903-905.

LERICHE (R.) et SCHNEIDER (H.). — Deux pancréatectomies pour hyper-insulinisme. *Presse Méd.*, 28-31 mai 1941, n° 46-47, 569-571.

LEVRAT (M.) et ROCHE (Mme). — Les hypoglycémies de famine. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, Séance du 16 fév. 1943, analysé in *Presse Méd.*, 8 mai 1943.

MALLET-GUY (P.). — Deux observations d'hyperinsulinisme par pancréatite chronique avec ictère. *Presse Méd.*, 29 avril 1941, n° 37, 467-468.

MALLET-GUY (P.) et MAILLET (P.). — Hypoglycémies spontanées. Le traitement chirurgical de l'hyperinsulinisme. Masson, édit. 1944.

MAUGEAIS. — Contribution à l'étude de l'hypoglycémie spontanée. *Thèse Paris*, 1942, n° 293.

MOUZON. — La pancréatectomie partielle dans les états d'hyperinsulinisme. *Pr. Méd.*, 27 août 1930, p. 1157.

POLONOWSKI et DUHOT. — L'hypoglycémie par ingestion de glucose. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. LXXXV, p. 501 et t. LXXXI, p. 915.

SCHRÖDER. — Un cas d'hypoglycémie alimentaire. *Acta Méd. Scand.*, suppl. XXVI, p. 557.

SIGWALD. — L'hypoglycémie. *Thèse Paris*, 1932, n° 172.

STEINBRICK (W.). — L'hypoglycémie dans les lésions du foie. *Klin. Wschr.*, 3 juin 1924, 3, 1009, 1056.

WILDER. — Hypoglycémie spontanée hypophysaire. *Deut. Ztsch. f. Nervenheilk, Leipzig*, Mars 1930, 112, 161, 326.

WILDER, ALLAN, POWER et ROBERTSON. — Carcinome des îlots de Langerhans. Hyperinsulinisme et hypoglycémie. *J. A. M. A.*, Juillet 1927, vol. 89, n° 5.

WOMACH, GNAGI et GRAHAM. — Adénome des îlots de Langerhans avec hypoglycémie. *J. A. M. A.*, vol. 97, n° 12, 19 septembre 1931, p. 831.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 9
HISTORIQUE 10
OBSERVATIONS 15

PREMIERE PARTIE

Symptomatologie 32

Chapitre I. — LE COMPLEXE GLYCOPÉNIQUE 32

(Manifestations Cliniques) 32
La céphalée 33
Sensation de fatigue physique et intellectuelle. 36
Troubles psychiques et autres manifestations nerveuses 37
Signes digestifs 38
Troubles vaso-moteurs 40
Troubles cardiaques 40
Troubles respiratoires 41

Chapitre II. — LE SYNDROME HUMORAL 42

A. — Etude de la glycémie 43
1°) *chez le sujet normal* 43
2°) *chez l'hypoglycémique spontané* 43

B. — Tests biologiques 44
1°) *Epreuve d'hyperglycémie provoquée* 44
2°) *Epreuve de l'hypoglycémie insulinique* .. 46
3°) *Epreuve de l'hyperglycémie adrénalinique* 48
C. — Corrélations entre le taux de la glycémie et les signes cliniques 52

DEUXIEME PARTIE

Diagnostic 55

TROISIEME PARTIE

Etiologie - Pathogénie 58
I. — Hypoglycémies d'origine pancréatique ... 58
1°) *par lésion du pancréas* 58
2°) *fonctionnelles* 59
II. — Hypoglycémies glandulaires d'origine extra-pancréatique 59
III. — Hypoglycémies par troubles des échanges hydrocarbonés 60
— *par insuffisance d'apport* 60
— *par élimination anormale* 61
— *par épuisement des réserves musculaires et hépatiques* 61

QUATRIEME PARTIE

Thérapeutique 63

I. — Régime 63

II. — Injections de sérum glucosé hypertonique. 64

III. — Hormonothérapie 65

CINQUIEME PARTIE

Conclusions 66

Bibliographie 68

L'Imprimerie de l'Anjou — Angers — Dépôt légal 1er trimestre 1947. n° 66